

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

89

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André LE BOUC

Né le 7 mai 1908, à Brest (Finistère).

Contribution à l'étude
de l'Histamine dans l'intoxication
chronique éthylique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André LE BOUC

Né le 7 mai 1908, à Brest (Finistère).

Contribution à l'étude
de l'Histamine dans l'intoxication
chronique éthylique

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	COSTE Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
FUNCK Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBE (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie chirurgicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.

MM.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER. } Clinique chirurgicale.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

MM.
 GUENIOT.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé.
 LEDOUX-LEBARD
 PHILIBERT, agrégé
 RUPPE
 WEIL-HALLÉ

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Microbiologie.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

mort au champ d'honneur.

A MA MERE

à qui je dois tout.

A MON FRERE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Nous lui adressons nos sincères re-
merciements.*

A NOTRE JURY DE THESE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAMBILLARD

Médecin des Hôpitaux du Havre.

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et guidé de ses conseils.
Témoignage de ma respectueuse gra-
titude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR POTÉ

Chef de Laboratoire des Hôpitaux du Havre.

*En témoignage de ma sincère amitié
et en remerciement de ses conseils.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VANIER

Ancien Chef de Clinique des Hôpitaux de Paris.

A MES CAMARADES D'ETUDES

ET D'INTERNAT

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE NANTES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MIRALLIÉ (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON SOURDILLE (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GROSSE (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX

MONSIEUR LE DOCTEUR ED. PICHAT

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR POUMIER

MONSIEUR LE DOCTEUR PASQUEREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE NANTES

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DU HAVRE

Internat :

Hôpital Pasteur :

MONSIEUR LE DOCTEUR PORCHERON

Hôpital général :

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVAL

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGEZ

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHET

MONSIEUR LE DOCTEUR GAMBILLARD

MONSIEUR LE DOCTEUR FILLIOL

INTRODUCTION

L'étude du chimisme gastrique s'est enrichie, dans ces dernières années, d'un nouveau procédé d'exploration. En 1922, en effet, Messieurs CARNOT, KOSKOWSKI et LIBERT ont montré que la sécrétion gastrique pouvait être provoquée par une injection sous-cutanée d'histamine. La méthode a été employée depuis par de nombreux auteurs qui se sont attachés à mettre en relief les différentes modifications que subissait le liquide ainsi sécrété. Leurs travaux ont surtout porté sur les affections s'accompagnant d'anachlorhydrie. C'est ainsi que Messieurs CARNOT, LIBERT, BOUTTIER, DALE, DOBSON, CHÈNE et BÉRARDIER, etc..., ont publié les résultats de leurs recherches dans des cas de néoplasmes gastriques et de gastrites d'origine hépatique.

Pour notre part, notre attention avait été retenue par les formules chimiques obtenues au cours d'examen de malades présentant des symptômes manifestes d'intoxication éthylique chronique.

Ces formules accusaient toujours une diminution notable du taux de l'acidité du liquide gastrique recueilli soit à jeun, soit après repas d'épreuve, diminution pouvant aller jusqu'à l'anachlorhydrie.

Les observations que nous rapportons représentent

à 3 ou 4 exceptions près, la totalité des observations d'intoxiqués alcooliques chroniques que nous avons eu à examiner.

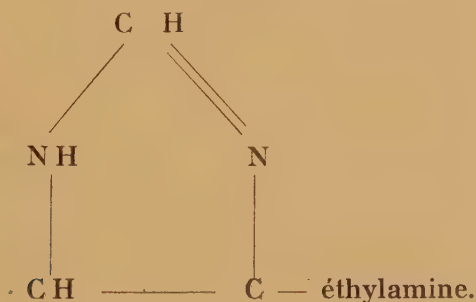
Nous avons cherché à apprécier quelles seraient les influences de la méthode à l'histamine chez de tels sujets. C'est le résultat de ces examens que nous nous proposons d'exposer ici.

I. CARACTERES CHIMIQUES ET PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

Avant d'exposer nos observations nous croyons nécessaire de rappeler la constitution chimique de l'histamine et ses propriétés physiologiques.

L'histamine ou β — imidazoléthylamine dérive comme l'histidine de l'imidazol.

Sa formule est d'après la synthèse :



c'est une base forte, bivalente cristallisant en aiguilles incolores, à partir de la solution chlorhydrique. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme à chaud, insoluble dans l'éther.

Propriétés Physiologiques.

a) A forte dose, l'histamine exerce une action :

1°) *Sur l'appareil vasculaire :*

Hypotension et modification de la formule leucocytaire.

2°) *Sur diverses sécrétions :*

Salivaire, biliaire, pancréatique, lacrymale.

3°) *Sur l'excrétion de l'urine et des fécès.*

Mais il est nécessaire que l'histamine soit introduite dans l'organisme par voie veineuse ou sous-cutanée, la voie digestive n'amenant pas de réactions physiologiques.

L'histamine produit un choc, semblable au choc anaphylactique, mais CLARK, ABEL, GEILING, HANKE et KOESSLER ont montré que le principe actif des peptones est différent de l'histamine.

b) *à dose faible.*

Si on emploie l'histamine à dose faible, ses effets sont les suivants :

- 1) Action vasomotrice qui se traduit par de l'hypotension dans la grande circulation et une vasodilatation périphérique.
- 2) Action sur les fibres lisses qu'elle excite puissamment, particulièrement les muscles bronchiques et la fibre lisse de l'utérus.
- 3) Enfin action sur la sécrétion de certaines glandes et surtout sur la sécrétion gastrique, qu'elle modifie.

II. ACTION DE L'HISTAMINE SUR LA SECRETION GASTRIQUE CHEZ L'HOMME

Messieurs CARNOT, KOSKOWSKI, LIBERT furent les premiers (Société de Biologie, 18 mars 1922) à étudier l'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique et son application clinique.

Après eux, nombre de travaux tant en France qu'à l'Etranger, virent le jour, entre autres ceux de LIM, MATHESON, SCHLAPP, DOBSON, GILBERT, BENARD, BOUTTIER, etc...

a) *Sujets normaux :*

De tous ces travaux, il résulte que chez les sujets normaux, on obtient d'une manière constante une sécrétion gastrique après l'injection sous-cutanée d'histamine. Elle débute de dix à quinze minutes après l'injection et dure 1 h. 30 environ.

Le volume moyen de suc sécrété est d'environ 130 à 150 cc. avec un milligramme d'histamine (BOUTTIER). En outre, l'histamine entraîne des modifications de l'acidité totale et de l'acide chlorhydrique libre.

Les courbes de ces produits subissent une élévation

dès le début de la sécrétion provoquée, pour atteindre un maximum vers la 40^e minute.

Ce maximum est en moyenne 3,4 pour 1000 en ce qui concerne l'acidité totale maxima, et 3 pour 1000 pour l'acide chlorhydrique libre (GILBERT, BENARD, BOUTTIER), chiffres supérieurs à ceux fournis par le repas d'épreuve : A. T. : 1,50 % — Hcl libre : 0,75 %.

(*Journal de Gastro-entérologie* 1935, DUVAL, VANIER, POTE).

b) *Sujets malades :*

A l'état pathologique, la composition de la sécrétion et la réponse de celle-ci à l'histamine, varient suivant que nous sommes en présence d'un ulcéreux ou d'un cancéreux.

1^o) Chez l'ulcéreux, l'histamine provoque une hypersécrétion considérable, BOUTTIER dans sa thèse de PARIS 1926, cite un cas dans lequel le volume total sécrété atteint 710 cc cependant le plus souvent la quantité de liquide varie entre 200 et 300 cc. Cette hypersécrétion se forme rapidement et de plus le liquide de sécrétion est hyperacide : acidité totale variant entre 4 et 5 et l'acide chlorhydrique libre 3,5 et 4,5 %.

2^o) Chez le cancéreux, l'histamine semble sans action sur cette muqueuse transformée. La sécrétion est presque nulle, retardée, variable, suivant l'ancienneté du néoplasme et l'acidité très faible, nettement au dessous de chiffres donnés précédemment

comme normaux, souvent même l'anachlorhydrie est complète.

Tels sont les résultats auxquels tous les auteurs se sont ralliés et il semble facile de conclure : hypersécrétion plus hyperchlohydrie égalent ulcère; Sécrétion réduite, ana ou hypochlorhydrie égalent cancer.

Si dans le premier cas l'équation est exacte, il n'en est pas de même dans le second.

On admet ordinairement que l'injection d'histamine réveille la sécrétion dans toutes les anachlorhydries d'origine non néoplasique; or, ayant fait subir cette épreuve à tous nos dyspeptiques, nous sommes en mesure d'apporter aujourd'hui une modification à cette formule. Il nous a été permis en effet, de mettre en évidence l'absence de réaction à l'histamine chez les malades présentant des symptômes d'intoxication éthylique chronique. C'est le résultat de ces examens que nous nous proposons d'exposer.

III. ACTION DE L'HISTAMINE DANS L'INTOXICATION CHRONIQUE ETHYLIQUE, PARTICULIEREMENT DANS LA GASTRITE

La technique que nous avons employée est celle indiquée par Messieurs CARNOT et LIBERT (Société de Biologie, Paris 1924).

Après mise en place de la sonde d'EINHORN, on pratique une injection hypodermique de 1 cc. de la solution d'adrénaline au 1/1000, puis 3 minutes après une injection hypodermique de un milligramme d'histamine.

On profite de l'intervalle qui sépare les 2 injections pour aspirer le liquide résiduel qui peut se trouver dans l'estomac. Normalement, la quantité de liquide ainsi aspiré ne doit pas dépasser 20 à 30 cc. On refait, un quart d'heure après l'injection d'histamine, une seconde aspiration gastrique et on renouveltera cette opération de quart d'heure en quart d'heure pendant une heure 15 minutes environ. Chaque prélèvement sera recueilli dans un verre numéroté pour être adressé au laboratoire.

En suivant rigoureusement cette méthode, nous n'avons jamais eu à enregistrer d'accident. Deux fois seulement le sujet en expérience nous a signalé une

sensation de chaleur à la face et nous avons constaté une tendance lipothimique.

Le dosage de l'acidité totale et de l'Hcl libre a toujours été pratiqué par le même opérateur et suivant la même méthode, celle de TOPFER-LINossier.

Après filtration du liquide, on effectue sur la même prise d'essai, le dosage de l'acide chlorhydrique libre ou physiologiquement actif et celui de l'acidité totale.

A cet effet, une quantité connue de suc gastrique, 10 cc. par exemple, est additionnée de 2 gouttes de réactif de TOPFER (solution alcoolique de diméthylaminoazobenzol à 0,50 %, rouge en milieu acide fort, jaune en milieu alcalin, neutre ou très faiblement acide) :

1°) A l'aide d'une burette graduée, on ajoute peu
à peu, de la soude $\frac{N}{10}$, jusqu'à virage du rouge à la
coloration orangée. Soit n cc la quantité de soude utilisée, le résultat en grammes par litre sera de :

$$n \times 0,00365 \times 100.$$

Pour une prise d'essai de 10 cc. de suc gastrique.

2°) A ce moment on ajoute au liquide ainsi obtenu 11 gouttes de solution de phénolphthaline et on con-

inue à verser de la soude $\frac{N}{10}$, le liquide orange ob-

tenu préalablement vire au jaune et on obtient enfin une coloration rose persistante lors de la neutralisation totale.

Soit N cc la quantité totale de soude $\frac{N}{10}$ utilisée,
elle correspond à l'acidité totale par litre qui sera
de :

$$N \times 0,00365 \times 100$$

Le virage du réactif de TOPFER est toujours progressif du rouge au jaune. Mais il importe de remarquer que c'est avec les suc gastrique d'histamine que les teintes intermédiaires sont réduites au minimum.

On opère en effet sur un véritable suc gastrique et non plus sur un contenu gastrique comme dans les tubages après repas d'EWALD. Par suite de l'absence de produits de digestion des matières protéiques, il n'y a pas d'acide chlorydrique de masqué et ses sucs ne contiennent pratiquement pas d'acides organiques.

OBSERVATIONS

A. — Gastrites éthyliques.

OBSERVATION I.

C... R..., 24 ans, garçon de café. Entre dans le service pour douleurs gastriques ayant débuté il y a 3 ans. Aurait eu hématurie à cette époque, et a été réformé pour processus ulcéreux pré-pylorique.

Actuellement douleurs du creux épigastrique, avec sensation de serrement, apaisés par les aliments sans irradiations. Etat général excellent. Pas de vomissements ni de pituites. Ethylisme avoué. Sensations de fourmillements dans les membres, crampes, cauchemars. Exagération des réflexes tendineux. Douleurs à la pression des masses musculaires. Douleur à la palpation du creux épigastrique.

Radio : Pas de lésions organiques.

Tubage.

A jeun :

(le 17-10-34) V : 18 H : 0 A : 0,14

Sang : Faibles traces.

Acide lactique : Fortes traces.

Après infection d'un milligramme d'histamine et d'1/4 d'adrénaline.

	1	2	3	4
V	30	80	70	40
H	0	0,32	0,08	0,10
A	0,38	0,83	0,64	0,62

Sang Néant

Acide lactique Faibles traces

Le malade est gardé un mois dans le service. Il y prend de l'Hcl officinal et un nouvel examen donne les résultats suivants :

A jeun :

V : 36 Hcl : 0 A : 0,33

Sang : faibles traces.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	40	90	80	50
H	1,65	2,64	1,5	0,95
A	3,35	2,60	2,35	2,00

Sang : faibles traces.

OBSERVATION II.

B... J..., 29 ans, Navigateur. Entré pour hématomèse. Dans ses antécédents R. A. A. dont il conserve comme séquelle d'endocardite une lésion mitrale.

N'a pas d'antécédents gastriques. Pas d'amaigrissement. Aucune crise douloureuse. Pas de vomissements. Sauf pituites matinales fréquentes. Ethylisme avoué, allant jusqu'au délire hallucinatoire. Insomnie zoopsie.

A l'examen : Abdomen indolore, paroi parfaitement souple. Légère circulation collatérale sus-ombilicale. Tympanisme abdominal.

Foie débordant les fausses côtes, douloureux.

Réflexes tendineux très vifs. Douleur à la pression des masses musculaires.

Radio :

(le 23-4-34). Pas de lésions organiques.

(le 3-11-34). Estomac court sans irrégularité, zone un peu rigide et douloureuse sur la petite courbure. Ulcus ? Evacuation normale.

Tubage :

A jeun :

V : 15 cc. H : 0 A : 0,10

Après histamine :

	1	2	3	4
V	20	45	50	15
H	0	0	0	0
A	0,21	0,25	0,15	0,30

Sang : Néant.

Ac. lactique : traces.

OBSERVATION III.

K... J..., 30 ans, Navigateur. Entre parce que 1°) il souffre de l'estomac, douleurs vives augmentées après le repos. Sans irradiations, soulagées par les vomissements. Pas de constipation.

2°) Il présente un tremblement menu, des jambes et des bras, de la céphalée, de l'insomnie. Rêves professionnels, chute dans un gouffre, etc...

Aurait maigri de 8 kg, mais présente cependant un état général excellent.

A l'examen : Trémulation de la langue et des extrémités. Douleur à la palpation des masses musculaires. Réflexes normaux.

L'abdomen est souple. Point douloureux épigastrique. Foie un peu gros et douloureux.

Radio : Estomac court tonique sans irrégularité. A la palpation, douleur nette pré-pylorique sur la petite courbure. En face, une encoche spasmodique semi-permanente (Ulcus douteux).

Tubage :

A jeun :

V : 15 Hcl : 0 A : 0,14

Sang : traces.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	5	7	7	4
H	0,10	0,20	0,05	0,15
A	0,24	0,32	0,21	0,17

Sang : traces.

OBSERVATION IV.

C... Emile, 35 ans, Navigateur. Entre à l'hôpital parce qu'il souffre de l'estomac. Douleurs vagues dans leurs localisations et sans horaire, dont le début remonte à 3 mois environ avec périodes de rémission. Vomissements, muqueux le plus souvent. Pas de troubles de l'état général, pas d'amaigrissement.

A l'exmen : Aucun signe clinique important. L'abdomen

est souple. Pas de point douloureux localisé. Pas de masse anormale. Foie un peu gros.

Insomnies fréquentes, cauchemars, rêves professionnels, trémulation de la langue et des extrémités. Douleurs à la pression des masses musculaires. Réflexes normaux.

Radio : Pas de lésions organiques.

Tubage :

A jeun :

V : 20 cc. Hcl : 0 A : 0,29

Sang : Néant.

Acide lactique : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	45	12	30	15
Hcl		Néant		
A	0,25	0,18	0,32	0,36

Sang : Néant.

Acide lactique : Traces.

OBSERVATION V.

T... 27 ans. Présente des troubles digestifs douloureux. Horaire variable. Vomissements fréquents. Ethylisme avoué.

A l'examen : Abdomen souple, montrant une certaine sensibilité du creux épigastrique. Le foie est douloureux, légèrement augmenté de volume. Les masses musculaires sont douloureuses à la pression. On note une trémulation de la langue et des extrémités. Réflexes très vifs.

Radio : Estomac court tonique. Sans image anormale des contours. Contractions peu fréquentes. Evacuation lente mais dans un temps normal.

Tubage :

A jeun :

V : 20 cc. H : 0 A : 0,29

Sang : Néant.

Après histamine : (le 19 décembre 33).

	1	2	3	4
V	10 cc.	0 cc.	7 cc.	3 cc.
H	0	0	0	0
A	0,18	0	0,25	0,25

Sang : faibles traces.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	30	4	3	8
H : Néant.				
A	0,12	0	0	0,10
Sang : traces.				

OBSERVATION VII.

C..., Léon, 30 ans. Entre dans le service pour hoquet persistant depuis 8 jours; un peu de belladone à raison du hoquet. Mais le malade dit souffrir de l'estomac depuis un an environ. Douleurs vagues, inappétence. Vomissements assez fréquents. Digestion pénible.

L'état général est excellent et l'examen de l'appareil digestif ne montre aucun signe clinique appréciable. Par contre nous notons les petits signes d'intoxication éthylique : trémulation de la langue et des extrémités. Cauchemars fréquents. Crampe. Douleurs à la pression des masses musculaires.

Radio : Pas de lésions organiques visibles.

Tubage :

A jeun :

V : 60	H : 0	A : 0,10
Sang : traces.		

Après histamine :

	1	2	3	4
V	40	20	30	15
H : Néant.				
A	0,27	0,12	0,20	0,15
Sang : traces.				

OBSERVATION VIII.

G..., 33 ans. Syndrome dyspeptique à horaire variable pendant 7 ans. Depuis 4 mois douleurs tardives avec vomis-

sement. Pituites matinales, abondantes et fréquentes. Ethylisme avoué et facilement décelable.

Radio : Pas de lésions organiques.

Tubage :

A jeun :

V : 60 cc. H : 0 A : 0,15

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	35	15	20	12

H : Néant.

A	0,25	0,15	0,12	0,17
---	------	------	------	------

Sang : traces.

OBSERVATION IX.

F..., 27 ans. Syndrome douloureux gastrique à horaire variable, datant de 2 ans. Vomissements rares bilieux. Digestion lente. Pas d'amaigrissement. Pituites matinales peu abondantes. Insomnie.

A l'examen : Abdomen souple, avec un point douloureux épigastrique.

Douleur à la pression des masses musculaires. Réflexes vifs. Sensibilité exagérée.

Radio : Estomac court, tonique, sans irrégularité.

Evacuation normale.

Tubage :

A jeun :

V : 35 cc. H : 0 A : 0,20

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	35	10	22	15

H : Néant.

A	0,25	0,12	0,20	0,10
---	------	------	------	------

Sang : traces.

OBSERVATION X.

R... 33 ans. Douleurs gastriques vagues datant de 3 mois. Pas d'irradiations. Pas de vomissements. Etat général conservé.

L'examen clinique du tube digestif est négatif. Par contre signes d'intoxication éthylique, cauchemars fréquents, crampes, douleur à la pression des masses musculaires, trémulation de la langue et des extrémités.

Radio : Pas de lésions organiques visibles.

Tubage :

A jeun :

V : 40 cc. H : 0 A : 0,15

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	30	45	50	15
H	0,14	0,22	0,15	0,10
A	0,25	0,10	0,20	0,18

Sang : Néant.

OBSERVATION XI.

L..., 30 ans. Troubles digestifs douloureux sans horaire et sans localisations précises. Vomissements peu fréquents, muqueux. Ethylisme avoué. Cauchemars fréquents. Trémulation de la langue et des extrémités. Masses musculaires douloureuses. Crampes fréquentes. L'examen du tube digestif ne montre rien d'anormal.

Radio : Pas de lésions visibles.

Tubage :

A jeun :

V : 25 H : 0 A : 0,30

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	15	10	20	8
H	0	0	0	0
A	0,18	0,15	0,25	0,18

OBSERVATION XII.

R... Jules, 27 ans. Douleurs gastriques tardives, digestion lente, éructations fréquentes, avec ballonnement intestinal. Pituites matinales.

Habitudes d'intempérance reconnues par le malade. Insomnie, zoopsie, crampes. Réflexes très vifs. Sensibilité exagérée.

A l'examen : Abdomen indolore, la paroi est parfaitement souple, léger point douloureux vésiculaire.

Radio : Pas de lésion organique visible. Contractions efficaces, évacuation un peu lente.

Tubage :

A jeun :

V : 30 cc. H : 0 A : 0,25

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	20	30	25	25
H : Néant.				
A	0,29	0,40	0,20	0'22

Sang : Traces.

OBSERVATION XIII.

J..., 33 ans. Douleurs gastriques datant de 2 ans, vagues sans horaire ni localisation, sans irradiations, à type de crampes, de sensation de lourdeur. Pas de vomissement.

Examen clinique absolument négatif sauf une sensibilité assez grande du creux épigastrique. Signes d'intoxication éthylique chronique.

Radio : Pas de lésions organiques visibles.

Tubage :

A jeun :

V : 25 cc. H : 0 A : 0,25

Sang : Néant.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	15	20	30	12
H : Néant.				
A	0,30	0,20	0,30	0,25
Sang : Néant.				

OBSERVATION XIV.

P..., 37 ans. Troubles digestifs tardifs périodiques, avec rémissions de plusieurs semaines. Douleurs sans irradiations. Digestions pénibles. Légère constipation.

Examen clinique du tube digestif ne montre aucun signe. Par contre le malade déclare être sujet aux cauchemars, aux crampes. Sa sensibilité est exagérée, et on note un tremblement alcoolique de la langue et des extrémités.

Radio : Estomac sans irrégularité de ses contours. Les contractions sont efficaces, pas de retard à l'évacuation.

Tubage :

A jeun :

V : 10 H : 0 A : 0,27

Sang : faibles traces.

Après histamine :

	1	2	3	4
V	15	30	12	40
H	0	0	0	0
A	0,30	0,45	0,25	0,20
Sang	0	0	0	0

OBSERVATION XV.

H... Jean, 55 ans. Charpentier en fer. Entre à l'hôpital, parce qu'il souffre de l'estomac. Le début des douleurs remonte au moins à 5 ans, et il a déjà été hospitalisé pour cette raison.

La douleur siège au creux épigastrique, n'irradie pas, apparaît 1/2 heure après les repas; de peu d'intensité se calmant sans médicaments. Pas de vomissements.

Pituites matinales et rejet de bile, le matin au réveil. A eu des crampes dans les mollets et des zoopsies. Actuellement n'en aurait plus. Le malade reconnaît avoir bu habituellement beaucoup de vin, mais n'en boirait plus. Bon état général.

Examen : Appareil digestif.

Appétit conservé. Pas d'anorexie élective, la palpation ne montre qu'un point un peu douloureux au niveau de l'appendice. Pas de sensations anormales au niveau du creux épigastrique. Foie un peu douloureux.

Système nerveux :

Tremblement léger des doigts et de la langue. Pas d'argyll. Douleurs à la pression des troncs nerveux. Diminution des réflexes rotuliens. Réflexe cutané-plantaire normal. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Radio : Pas de signe net et caractéristique de lésion organique. Quelques signes de périviscérite de la région pyloro-duodénale dont il est impossible d'indiquer radiologiquement l'origine.

Tubage :

A jeun :

V : 70 cc. H : 0 A : 0,30

Après histamine :

	1	2	3	4
V	10	10	10	10
H	0	0	0	0
A	0,18	0,36	Néant	0,68

Sang : Néant.

OBSERVATION XVI.

L... H., 62 ans. Manœuvre. Entre à l'hôpital parce qu'il souffre de l'estomac. Le début remonte à 2 ans environ. Actuellement se sent très fatigué, cependant l'état général est excellent. Ce qui frappe à l'examen c'est le tremblement des lèvres.

Les digestions sont pénibles, pas de vomissements. Douleur à la palpation du creux épigastrique, qui est souple et dépressible.

Insomnies fréquentes. Rêves professionnels, tremblement de la langue et des extrémités. Douleur à la pression des troncs nerveux. Réflexes exagérés. Sensibilité exagérée.
Bordet-Wassermann : 0.

Radio : Pas de lésions organiques visibles.

Tubage :

A jeun :

V : 10 H : 0 A : 0,30

Après histamine :

	1	2	3	4
V	15	12	15	10
H	0	0	0	0
A	0,25	0,43	0,54	0,51

Sang : Néant.

OBSERVATION XVII.

L... David, 30 ans. Navigateur.

Troubles digestifs tardifs. Douleurs sans irradiations. Digestion pénibles.

Examen clinique du tube digestif ne montre aucun signe. Par contre l'examen du système nerveux nous montre une imprégnation alcoolique évidente. Cauchemars, rêves professionnels, tremblement de la langue et des extrémités, crampes, douleurs des troncs nerveux, réflexes exagérés.

Radio : Solairalgie. Pas de signe de lésions organiques visibles radioscopiquement.

Tubage :

A jeun :

V : 45 H : 0 A : 0,14

Après histamine :

	1	2	3	4
V	10	5	15	1
H	0	0	0,51	Néant
A	0,29	0,54	0,91	réact. acide

Sang : Néant.

OBSERVATION XVIII

L... André, 30 ans, chauffeur. Entre à l'hôpital pour douleurs gastriques. Le début remonte à 3 mois environ, après un voyage aux Antilles où il fit une grande consommation de rhum. Douleurs à type de crampes, sans brûlures ni irradiations, siègeant au creux épigastrique. Sensation de balonnement. De plus, douleur dans les lombes, et à type névritique dans les quatre membres.

L'examen du tube digestif ne montre rien de particulier. Par contre, le système nerveux est fortemest imprégné par l'alcool. Insomnies, rêves professionnels et d'animaux. Tremblement de la langue et des extrémités. Troncs nerveux très douloureux, réflexes très exagérés. Hyperesthésie cutanée.

Radio : Pas de signes radiologiques de lésions organiques.

Tubage :

A jeun :

V : 15 H : 0 A : 0,29

Après histamine :

	1	2	3	4
V	10	24	5	6
H	0	0	0	0
A	0,14	0,25	0,18	0,27

Sang : Néant.

OBSERVATION XIX.

T... Henri, 29 ans. Conducteur de grues. Entre à l'hôpital parce qu'il souffre de l'estomac depuis 3 mois : sensation de pesanteur dans l'épigastre après les repas. Pas de vomissements. Pas de sang dans les selles.

A l'examen. Etat général excellent, pas d'amaigrissement.

Le tube digestif ne montre aucun signe clinique appréciable.

Mais on note un tremblement de la langue et des extrémités, des réflexes vifs, de la douleur à la pression des masses musculaires. Pas d'insomnie. Rêves professionnels fréquents.

Rien aux autres appareils.

Radio : Aucun signe visible radiologiquement, de lésion organique.

Tubage :

A jeun :

V : 0 H : 0 A : 0

Après histamine :

	1	2	3	4
V	Néant	1 goutte	30 cc.	5 cc.
H	—	—	0,94	1,09
A	—	—	1,82	2,15

Sang : Néant.

B. — Polynévrites alcooliques.

OBSERVATION XX.

A... H., 40 ans. Manœuvre. Entre à l'hôpital parce que depuis 2 mois environ, il ressent de l'engourdissement, et des fourmillements aux membres inférieurs. Crampes fréquentes dans les mollets. Enfin grande lassitude au moindre effort.

A l'examen :

Peau sèche, écailleuse au niveau des jambes, tremblement menu de la langue et des extrémités. Pas d'Argyll-Robertson. Pieds en extension. Atrophie des muscles du mollet et légère atrophie du quadriceps fémoral.

Hyperesthésie plantaire avec exagération du réflexe plantaire. Douleur intense à la pression des masses musculaires du mollet.

Abolition du réflexe achilléen et diminution du réflexe rotulien.

Léger steppage.

Habitudes d'intempérance avouées.

B. W. : 0.

Le malade ne signale aucun trouble gastrique et l'interrogatoire et l'examen du sujet ne permettent pas de trouver une atteinte de l'estomac.

Radio : Pas de lésion organique visible de l'estomac.

Tubage :

A jeun :

V : 15 cc. H : 0 A : 0,10

Après histamine :

	1	2	3	4
V	20	10	40	45
H	0	0	0	0
A	0,27	0,15	0,30	0,20

Sang : Néant.

OBSERVATION XXI.

R... Jean, 42 ans. Chauffeur. Entre pour douleurs fréquentes et intenses aux mollets, crampes très douloureuses au coucher.

Ce malade dit avoir l'impression que ses jambes ne veulent plus le porter.

A l'examen, analgésie plantaire symétrique. Douleur à la pression des masses musculaires.

Il existe une parésie au niveau des extenseurs et le malade steppe en marchant.

Les réflexes tendineux sont abolis.

Pas d'Argyll-Robertson. B. W. : 0.

L'examen de l'appareil digestif ne montre aucun signe d'atteinte gastrique.

Radioscopie : Pas de lésion organique de l'estomac.

Tubage :

A jeun :

V : 30 H : 0 A : 0,45

Après histamine :

	1	2	3	4
V	25	20	25	20
H	0	0	0	0
A	0,25	0,40	0,54	0,45

Sagn : Néant.

OBSERVATION XXII.

F... Auguste, 38 ans. Chauffeur.

Entre pour douleurs dans les mollets, extrêmement vives, plus fréquentes la nuit. Insomnie. Rêves professionnels et d'animaux. Tremblement de la langue et des extrémités.

A l'examen : Atrophie des muscles des membres inférieurs. Pied ballant. La marche est extrêmement pénible et il existe du steppage.

Palpation du mollet très douloureuse. On note une paralysie de l'extenseur des orteils qui sont fléchis.

Les réflexes tendineux sont abolis. Pas d'Argyll-Robertson. B. W. : 0.

Aucun trouble gastrique à noter.

Radio : Aucune lésion organique de l'estomac.

Tubage :

A jeun :

V : 30 cc. H : 0 A : 0,25

Après histamine :

	1	2	3	4
V	20	15	30	25
H	0	0,14	0,25	0,15
A	0,30	0,45	0,52	0,55

Sang : Néant.

OBSERVATION XXIII.

D... Louis, 45 ans. Navigateur.

Entre à l'hôpital parce qu'il ressent une grande lassitude dans les jambes, des engourdissements et des fourmillements fréquents. Crampes au coucher. Habitudes d'intempérance avouées.

A l'examen : Nette atrophie musculaire aux membres inférieurs. Parésie des extenseurs. Diminution des réflexes tendineux. Palpation extrêmement douloureuse des muscles du mollet.

Pas d'Argyll-Robertson. B. W. : 0.

Pas de troubles digestifs.

Radio : Pas de lésions organiques de l'estomac.

Tubage :

A jeun :

V : 20

H : 0

A : 0,25

Après histamine :

	1	2	3	4
V	30	20	40	45
H	0	0	0	0
A	0,20	0,25	0,40	0,20

Sang : Néant.

IV. ANALYSE DES OBSERVATIONS

A. Gastrites éthyliques.

Nous rappelons que sous l'influence d'une injection hypodermique d'histamine, l'estomac sain devient le siège d'une hyperersécrétion dont le volume varie de 130 à 150 cc (BOUTTIER) et dont le taux de l'acidité augmente.

L'étude des observations que nous venons de rapporter nous permet d'apprécier immédiatement les effets de cette manœuvre sur l'estomac de sujets présentant des symptômes d'intoxication éthylique chronique.

La sécrétion gastrique de ces malades en temps ordinaire est déjà profondément troublée. Les différents liquides de stase que nous avons examinés présentent en effet des caractères particuliers. Si leur quantité est normale dans tous les cas sauf un (obs. XIX), la qualité de ces liquides est modifiée. L'acide chlorhydrique libre fait défaut dans tous les cas; l'acidité totale n'est jamais nulle, mais ne se trouve qu'en petite quantité.

Les altérations deviennent encore plus sensibles dans les liquides retirés après injection d'histamine, car à ce moment, elles portent non seulement sur les qualités du liquide mais aussi sur la quantité.

En effet, le volume total de la sécrétion est notablement diminué, sauf dans l'observation N° 1 où nous trouvons la première fois 220 cc. et la seconde fois, 250 cc. Deux fois nous obtenons un volume normal, dans les autres cas le volume varie entre 20 et 100 cc. Une fois (obs. XIX) la sécrétion n'est réveillée qu'à partir du 3^e verre.

D'autre part, les composants de ce liquide sont eux aussi modifiés dans leurs quantités respectives. L'acidité totale existe dans tous les cas sauf deux (obs. V. et VI) mais à un taux très inférieur au taux normal qui est en moyenne 3,4 pour 1000, puisque 2,15 (obs. XIX) et 0,91 (obs. XVII) sont les taux les plus élevés que nous trouvons dans nos observations.

Quant à l'acide chlorhydrique libre, les recherches de laboratoire pour le déceler sont restées négatives dans presque tous les cas. En effet, les observations I-III-X et XVII sont les seules où nous notons la présence d'Hcl libre, en très petite quantité d'ailleurs puisque dans l'observation I, nous trouvons un maximum de 0,32 dans le 2^e verre; dans l'observation III, un maximum de 0,20 dans le 2^e verre, dans l'observation X, un maximum de 0,22 dans le 2^e verre également.

L'observation XVII nous montre un maximum d'Hcl libre plus fort, puisqu'il atteint 1,09 dans le 4^e verre, mais qui reste cependant inférieur à la moyenne qui est environ 3 pour 1000 chez un sujet normal.

En résumé, l'injection d'histamine n'a pas réveillé

la sécrétion chlorydrique, n'a fait subir qu'une légère augmentation à l'acidité totale opposée à l'augmentation considérable des sujets normaux. Cette légère augmentation se rencontrant d'ailleurs la plupart du temps vers la fin de l'épreuve fractionnée.

Ce sont en somme, des résultats chimiques identiques à ceux obtenus dans les cas de néoplasmes gastriques; même retard de la sécrétion qui est diminuée, même absence de réveil de l'acidité gastrique.

La question se posait donc de savoir si nous nous trouvions réellement en présence de cancers de l'estomac.

En faveur du diagnostic de cancer au début, nous avions ces troubles digestifs vagues, ces quelques douleurs, parfois quelques vomissements qui souvent se rencontrent dans le néoplasme, mais l'âge des sujets, l'absence d'amaigrissement et d'inappétence, enfin l'examen radiologique venaient infirmer ce diagnostic.

La plupart des sujets que nous avons examiné en effet, sont âgés de 24 à 30 ans, 5 ont entre 30 et 37, deux autres ont respectivement 55 ans et 62 ans. Examinés encore plus attentivement, ils ne présentaient aucun signe clinique en faveur d'un néo.

L'Etat général de tous les malades était excellent, aucun amaigrissement n'était accusé, ni appréciable et l'appétit était parfaitement conservé.

Enfin, la radioscopie n'a montré aucune lésion organique, l'estomac ne présentant pas d'image anormale, et son évacuation étant parfaite. Cependant

dans deux cas (Obs. II et III), la réponse a été : ulcus douteux, en outre un des sujets (obs. 1) a été réformé pour processus ulcéreux gastrique.

Si nous nous étions trouvés en présence d'ulcus, les résultats de l'examen chimique de la sécrétion gastrique eussent été différents, comme nous l'avons déjà exposé. Les images qui ont posé la question d'ulcus étaient dues vraisemblablement à un spasme ou à une adhérence.

Ainsi rien ne permet de poser le diagnostic de cancer, en dehors évidemment des résultats obtenus par l'étude du chimisme gastrique.

Mais dans tous les cas que nous avons examinés nous relevons les signes certains d'une intoxication alcoolique prononcée, nombre de malades d'ailleurs reconnaissant des habitudes d'intempérance. Et pour nous les modifications constatées après injection sous-cutanée d'histamine dans la sécrétion gastrique reconnaissent comme seule cause l'alcool.

Nous n'avons pas trouvé traces de travaux antérieurs concernant l'étude du chimisme gastrique après injection sous-cutanée d'histamine, dans les cas de gastrite éthylique. La question est pourtant importante si on adopte les conclusions d'A. HURST qui au dernier congrès de gastro-entérologie de Bruxelles, a décrit les conséquences fonctionnelles des gastrites : diminution de la sécrétion acide, diminution de la sécrétion des ferments hémopoiétine et neuropoiétine et pour qui les gastrites peuvent être le facteur étiologique qui déclanche la formation d'ulcère, de can-

cer, de l'anémie pernicieuse et de certaines myélites.

Récemment, D. CANTONE et P. CROCE étudiant le suc gastrique, chez 52 sujets âgés de 30 ans à 65 ans, en bonne santé apparente, ont trouvé une tendance à l'hypo et à l'anachlorhydrie, celle-ci étant confirmée par une épreuve à l'histamine, tendance d'autant plus marquée que le sujet est plus âgé. Cette tendance traduisant pour les auteurs, l'expression du processus normal d'involution de l'estomac sénile.

Peut-être ne s'agissait-il en fait, que de gastrite et en particulier de la plus fréquente, la gastrite éthylique.

*
**

B. Polynévrites éthyliques.

Persuadé que l'alcool était à l'origine des troubles de la sécrétion gastrique rapportés, nous avons pratiqué, après injection sous-cutanée d'histamine, des tubages dans quelques cas de polynévrites alcooliques sans *troubles gastriques*.

Les résultats ont été identiques à ceux obtenus dans les gastrites éthyliques.

A jeun, la quantité de liquide résiduel est normale; mais l'acide chlorhydrique libre fait défaut et l'acidité totale n'existe qu'à un faible taux.

Après injection sous-cutanée d'histamine, la sécrétion est plus abondante que dans les gastrites sans atteindre le volume rencontré chez les sujets normaux, une fois (obs. XXIII) nous obtenons 136 cc.,

les autres fois le volume varie entre 90 cc. et 115 cc. La qualité de la sécrétion est également altérée; si en effet l'acidité totale peut être dosée, son taux est largement inférieur à la normale puisque le maximum trouvé est 0,55, quant à l'acide chlorhydrique, sauf un cas (obs. XXII) où il existe une hypochlorhydrie marquée, (le taux maximum étant de 0,25) l'anachlorhydrie reste complète.

Aucun des sujets examinés ne présentait de troubles digestifs, l'appétit était conservé, la digestion normale, il n'existait pas de douleurs épigastriques; il n'y avait ni constipation, ni vomissements. La radioscopie de l'estomac montrait l'intégrité de ses parois.

L'alcool était le facteur de la modification du chimisme gastrique de ces sujets profondément intoxiqués, de même qu'il l'était dans les cas de gastrites éthyliques.

CONCLUSIONS

Il semble bien, que l'intoxication alcoolique amène des altérations de la sécrétion gastrique, portant à la fois sur la quantité et sur la qualité du liquide sécrété; altérations assez profondes pour ne pas être modifiées par l'injection sous-cutanée d'histamine et identiques à celles constatées dans les cas de néoplasmes gastriques.

En ce qui concerne les gastrites éthyliques, la physiologie et l'anatomie pathologique permettent d'expliquer les résultats obtenus : les gastrites alcooliques amenant une transformation de l'épithélium glandulaire, provoquent évidemment des troubles de la sécrétion et de la production d'Hcl.

Mais si nous envisageons les cas de polynévrites, il n'en est plus de même. Sans doute, existe-t-il des lésions gastriques, cependant assez minimes pour n'avoir pas amené de troubles de la digestion. Peut-être existe-t-il en outre des lésions du système nerveux végétatif, de même qu'il existe des lésions des nerfs moteurs ?

Vu, Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse,
LOEPER.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL et MACHT. -- Histamine and pituitary extract. (*J. of pharm. and exp. Thérap.* Novembre 1919, XIV, 279-293).
- ABEL, ROUBLER et GEILING. — Further observations on the oxytocic, pressor, diuretic principle of the infundibular portion. (*J. of pharm. and exp. Thérap.* Novembre 1936, XXII, 289-328).
- BEZANÇON, Marcel LABBÉ, LÉON BERNARD, SICARD. — Précis de Pathologie médicale. (*Paris*, 1927. Masson édit., tome VI).
- BOUCHON. — Contribution à l'étude des liquides gastriques (*Thèse Bordeaux*, 1920).
- BOUTTIER. — Sur quelques effets physiologiques de l'histamine. (*Thèse Paris*, 1925).
- CADE et MILHAUD. — Arch. des Mal. de l'app. digestif. (*Février* 1928).
- CANTONE (D.) et CROCE (P.). — Le fonctionnement gastrique chez les vieillards. (*Minerva méd.*, 22 septembre 1934).
- CARNOT, KOSKOWSKI et LIBERT. — L'influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme (*C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1922).
- Action de l'histamine sur les sucs digestifs. (*C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1922).
- CARNOT et Mme GRUZEWSKA. — Variations de concentrations ioniques de la bile et du suc pancréatique pendant la sécrétion acide du suc gastrique. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 juin 1925).
- CARNOT et LIBERT. — Le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 juin 1925).
- Les repas d'épreuve et le test de l'histamine comme mesure de l'activité sécrétoire de l'estomac. (*La Médecine*, Juillet 1925, N° 10).
- Epreuve de l'histamine envisagée comme moyen d'étude des fonctions sécrétoires de l'estomac. (*Arch. des maladies de l'app. digestif*, 1925, p. 1044).

- CHÈNE et BÉRARDIER. — Le chimisme gastrique dans les cholecystites. Son intérêt diagnostic. (*Progrès Médical*, 29 juin 1929).
- CLARK. — Some actives principles of peptone. (*J. of pharm. and exp. Thérap.* Février 1922, XXIII, 45-54).
- DALE et LAIDLAW. — The physiological action of histamine. (*J. of physiology*, 1911, XLI, 318-344).
- DALE et RICHARDS. — (*J. of physiology*, 19 mars 1918, p. 110).
- BOBSON. — Effect of histamine on gastric sécrétion, with especial reference to achlorhydrie. (*The Journ. of the American Association*, 17 janvier 1925).
- Mc. DOWALL. — On the nature of Histamine action. (*The J. of physiology*, LVII).
- FOUSECA et CARVALHO. — Action de l'histamine sur la sécrétion et la motricité gastriques. (*Société Portugaise de Biologie*, 10 janvier 1927).
- GALAN. — Action des extraits d'hypophyse sur la motricité gastrique. (*C. R. Soc. Biol.*, 4 avril 1924, LXXXV, 32).
- GALLART (P.), JACINTO VILLARDEL, PEDRO BABOT. — Sur la sécrétion gastrique par l'histamine. (*Archivos de Medicina, cirurgica y especialidades*. Madrid, 3 septembre 1927, p. 273).
- GÉRARD. — Chemical studies on intestinal intoxication. The presence and signification of histamine in an obstructed bowel. (*J. of biol. Chem.* Mai 1922).
- GERHARDT et KATSCH. — Diagnostic de la gastrite. (*Presse Médicale*, 23 mars 1935, p. 411).
- GILBERT, BENARD et BOUTTIER. — *Paris Médical*, 1925, p. 203.
- GLENARD. — De l'alcoolisme insidieux; maladie de la nutrition d'origine alcoolique. (*Courrier Médical*, Paris 1900).
- HARMELIN (Mlle). — Action de l'histamine sur la sécrétion gastrique. (*Bulletin Médical*, 1927, p. 118).
- HURST (A.). — (Congrès international de gastro-entérologie, Bruxelles. Août 1935).
- ICHOK (G.). — L'histamine et la sécrétion gastrique. (*Presse Médicale*, Septembre 1925).
- YVRY, Mc. ILVAIN et JAVOIS. — The stimulation of gastric secretion by histamine. (*Science*, 1293, LVIII, 286).
- JAQUELIN, CHÈNE-POIRIER. — Gastrite ou dyspepsie éthylique. (*Gaz. Méd. de France et des pays de langue française*, N° 23, Décembre 1932).
- KEETON, KOCH, LUCKHARDT. — The response of the stomach mucosa of various animals to gastrin bodies. (*America. J. of Physiology*, 1920, II).

- KOSKOWSKI. — L'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique chez les pigeons. (*C. R. Académie Sciences*, 23 janvier 1922, 6-CLXXIV, 247).
- LANDAU et GLASS. — (*Arch. Mal. de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1930, N° 8).
- LETULLE. — *Anatomie Pathologie*. Tome II.
- LIBERT. — L'épreuve de l'histamine. (*Progrès Médical*, 30 janvier 1926).
- LIM. — The question of a gastric hormone. (*Quart. J. of agastrique exp. Physiology*, 1922-1923, XIII-79).
- LIM et AMMON. — The effects of postal and jugular injections of pyloric extract and suggestions for a subsidiary test. (*J. of exp. Physiology*, 1923, XIII-115).
- LLOSA. — Action vasculaire comparée de l'histamine et de l'extrait d'hypophyse associés à l'adrénaline. (*C. R. Societee Biologie*. LXXXIII, 1358. Buenos-Ayres, 22 juillet 1920).
- LOCHON. — *Paris Médical*, 1928.
- MATHESON et AMMON. — Observations sur l'effet de l'histamine sur la sécrétion gastrique de l'homme. (*Lancet*, 16 mars 1923, I-482-483).
- MOUTIER. — (Congrès international de Gastro-entérologie, Bruxelles, 1925).
- RAMON (F.). — Anachlorhydrie et aepsie. (*Arch. des maladies de l'app. digestif*, 1919).
- Maladies de l'estomac et du duodénum. (Paris 1927, Masson édit.).
- ROBERTO (C.), BIZZOZERO. — L'épreuve de l'histamine dans l'étude de la sécrétion gastrique. (*Archivos argentinos de enfermédades del Aparata digestivo y de la nutrition*, 1927, N° 5, p. 664).
- RÔGERS, REHEE et ÂLBAHADIAN. — The stimulation and inhibition of the gastric sécrétion wich follows the subcutanéous administration of certain organ extracts. (*Améric. J. of Physiol.*, 1919, XLVIII, 1-79-92).
- ROGER et BINET. — *Traité de physiologie*. (Masson édit.).
- ROTHLIN et GUNDLACH. — (*Arch. Internatio. of Physiology*, 1921, XVII, 59).
- SCHLUMBERGER. — Considérations sur l'anachlorhygie. (*Thèse de Strasbourg*, 1931).
- SER. — Contribution à l'étude du chimisme gastrique. (*Thèse Strasbourg*, 1932).

